

1/5/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014336086

WPI Acc No: 2002-156789/ 200221

XRAM Acc No: C02-049033

Evenly coating solid particles, especially heat-sensitive drugs such as ibuprofen, by spraying molten droplets of thermo-fusible coating agent into air-fluidized bed of particles
Patent Assignee: GATTEFOSSE SA (GATT-N); GATTEFOSSE HOLDING (GATT-N);

BARTHELEMY P (BART-I); BENAMEUR H (BENA-I)

Inventor: BARTHELEMY P; BENAMEUR H

Number of Countries: 097 Number of Patents: 008

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2811912	A1	20020125	FR 20009584	A	20000721	200221
B						
WO 200207706	A1	20020131	WO 2001FR2365	A	20010720	200221
AU 200178546	A	20020205	AU 200178546	A	20010720	200236
EP 1301176	A1	20030416	EP 2001956618	A	20010720	200328
			WO 2001FR2365	A	20010720	
US 20030170312	A1	20030911	WO 2001FR2365	A	20010720	200367
			US 2003333501	A	20030121	
JP 2004504339	W	20040212	WO 2001FR2365	A	20010720	200413
			JP 2002513442	A	20010720	
EP 1301176	B1	20040324	EP 2001956618	A	20010720	200422
			WO 2001FR2365	A	20010720	
DE 601020472	E	20040429	DE 2001602472	A	20010720	200429
			EP 2001956618	A	20010720	
			WO 2001FR2365	A	20010720	

Priority Applications (No Type Date): FR 20009584 A 20000721

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

FR 2811912	A1		20	B01J-002/02	
------------	----	--	----	-------------	--

WO 200207706	A1	F		A61K-009/16	
--------------	----	---	--	-------------	--

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA

CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU

ID IL IN

IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX

MZ NO NZ

PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU

ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR

IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW

AU 200178546	A			A61K-009/16	Based on patent WO 200207706
--------------	---	--	--	-------------	------------------------------

EP 1301176	A1	F		A61K-009/16	Based on patent WO 200207706
------------	----	---	--	-------------	------------------------------

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT

LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR

US 20030170312	A1			A61K-009/16	
----------------	----	--	--	-------------	--

JP 2004504339	W		46	A61K-009/16	Based on patent WO 200207706
---------------	---	--	----	-------------	------------------------------

EP 1301176	B1	F		A61K-009/16	Based on patent WO 200207706
------------	----	---	--	-------------	------------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR
IE IT LI

LU MC NL PT SE TR

DE 601020472 E

A61K-009/16

Based on patent EP 1301176

Based on patent WO 200207706

Abstract (Basic): FR 2811912 A1

NOVELTY - A method for coating solid particles (I) with thermo-fusible material(s) (II) involves: (a) fluidizing (I); (b) spraying molten (II) into the bed in the form of droplets tributed in a spray-cone of air, such that (II) remains approximately at its m.pt. throughout the spraying; and (c) cooling to solidify (II) around (I).

DETAILED DESCRIPTION - A method for coating solid particles (I) with thermo-fusible material(s) (II) involves: (a) fluidizing (I) in an upwardly spiraling current of air to give homogeneous distributed individual particles in a bed of air at temperature below the m.pt. of (II); (b) spraying molten (II) into the bed in the form of droplets distributed in a spray-cone of air, such that (II) remains approximately at its m.pt. throughout the spraying, which is carried out in the same direction as and tangentially to the movement of the particles; and (c) cooling to solidify (II) around (I).

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

- (1) coated solid particles obtained by the process;
- (2) coated solid particles, in which the size of the non-coated particles is less than 200 microns and the coating agent comprises partial ester(s) of alcohol(s) with fatty acid(s) and forms 1-25 (preferably 2-8) wt. % of the coated particles; and
- (3) compositions including the coated particles as in (2).

USE - The process is useful for coating a wide range of drugs (I), specifically heat-sensitive drugs, especially ibuprofen. The coatings typically provide controlled release or mask the taste of drugs (I).

ADVANTAGE - The hot melt coating method can be carried out at relatively low temperatures, to allow coating of heat-sensitive (I) and reduce energy consumption. Uniform, regular coatings can be obtained even on small (e.g. less than 200 microns) particles (I), without the need for pre-granulation. Coatings of the required thickness to provide specific release kinetics can be obtained using the minimum amount of (II).

pp; 20 DwgNo 0/3

Title Terms: EVEN; COATING; SOLID; PARTICLE; HEAT; SENSITIVE;
DRUG;

IBUPROFEN; SPRAY; MOLTEN; DROP; THERMO; FUSE; COATING; AGENT;
AIR;

FLUIDISE; BED; PARTICLE

Derwent Class: B05; B07; P42

International Patent Class (Main): A61K-009/16; B01J-002/02

International Patent Class (Additional): A61K-009/50; A61K-009/56;
A61K-031/192; A61K-047/12; A61K-047/14; A61P-029/00; B01J-
002/16;

B01J-013/00; B05D-003/00

File Segment: CPI; EngPI

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 811 912

②1 N° d'enregistrement national : 00 09584

⑤1 Int Cl⁷ : B 01 J 2/02, B 01 J 2/16, A 61 K 9/56, 31/192

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.07.00.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.01.02 Bulletin 02/04.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : GATTEFOSSE S.A. Société anonyme
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : BENAMEUR HASSAN et BARTHE-
LEMY PHILIPPE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAURENT ET CHARRAS.

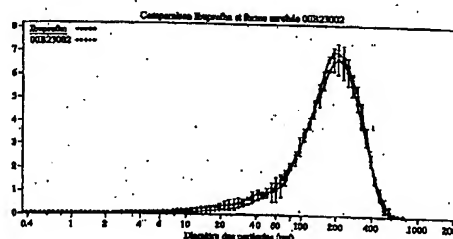
⑤4 PROCÉDE D'ENROBAGE DE PARTICULES SOLIDES PAR UN AGENT THERMOFUSIBLE, ET PARTICULES
SOLIDES AINSI ENROBÉES.

⑤7 Procédé d'enrobage de particules solides par au
moins un agent thermofusible selon lequel:

. on fluidise les particules solides dans un mouvement
d'air ascendant tournant en spirale permettant d'obtenir une
répartition individualisée homogène des particules dans le
lit d'air, la température du lit d'air étant inférieure à la tempé-
rature de fusion de l'agent thermofusible,

. on pulvérise ensuite sur les particules l'agent thermofu-
sible fondu sous forme de gouttelettes atomisées, lesdites
gouttelettes étant réparties dans un cône de pulvérisation
contenu dans une zone d'air, dont la température permet de
maintenir, tout au long de ladite pulvérisation, une tempé-
rature de l'agent thermofusible sensiblement égale à sa tem-
pérature de fusion, la pulvérisation étant effectuée dans le
même sens et tangentiellement au mouvement suivi par les
particules solides;

. enfin, lorsque l'enrobage est terminé, on refroidit les
particules enrobées obtenues de manière à solidifier l'agent
thermofusible autour des particules.



FR 2 811 912 - A1



**PROCEDE D'ENROBAGE DE PARTICULES SOLIDES PAR UN AGENT
THERMOFUSIBLE, ET PARTICULES SOLIDES AINSI ENROBEES**

L'invention concerne un procédé d'enrobage de particules solides par un agent
5 thermofusible. Elle se rapporte également aux particules solides enrobées ainsi obtenues.

Dans la suite de la description et dans les revendications, on désigne par
l'expression « agent thermofusible », une matière première susceptible de passer sous
l'effet de la chaleur d'un état solide à un état liquide en passant par un stade de
10 ramollissement. Les températures de changement d'état varient bien entendu en fonction
de la matière première utilisée.

En tant que matière première de ce type, on décrit ci-après mais de façon non
limitative, l'utilisation de matière lipidique c'est à dire d'une matière à base d'acides gras
15 libres et/ou d'esters d'acides gras.

La technique d'enrobage à chaud dite "hot melt coating" est une technique
parfaitement connue de l'homme du métier, consistant, pour l'essentiel, à pulvériser, à
chaud, sur des particules solides maintenues dans un lit d'air fluidisé, de fines gouttelettes
20 d'une solution d'enrobage thermofusible.

Le document intitulé CHARACTERIZATION OF A HOT MELT FLUID BED
COATING PROCESS FOR FINE GRANULES de JOZWIAKOWSKI, publié dans le
journal Pharmaceutical Research Volume 7, Numéro 11 de 1990, met en œuvre cette
25 technique dans un appareillage commercialisé par GLATT sous la marque GPCG-5®.
Dans ce type d'appareillage, la solution d'enrobage lipidique est pulvérisée à contre
courant du flux d'air vertical ascendant maintenant les particules en suspension pour
former le lit fluidisé. Plus précisément, la pulvérisation de l'agent d'enrobage est
effectuée au sommet du lit d'air (top spray) à une pression d'atomisation d'air élevée,
30 comprise entre 4 et 5 bars et à une température de la matière enrobante de 40 à 50° C plus
élevée que son point de fusion (64° C). En outre, il est indiqué que la température du lit de
poudre doit être maintenue voisine de la température de fusion de l'agent enrobant, soit
dans le cas d'espèce, égale à 54° C.

35 On constate tout d'abord que ce procédé nécessite la mise en oeuvre de températures
élevées. En outre, le fait que les gouttelettes de matière enrobante se déplacent à contre
courant du flux des particules rend l'enrobage aléatoire et difficile à maîtriser. Cet
enrobage aléatoire conduit à augmenter la proportion de matière enrobante pour espérer
enrober les particules le plus régulièrement possible, augmentant ainsi le coût du procédé.

C'est ainsi que dans le document précité, l'enrobage est constitué de matière lipidique représentant 30 % en poids de la particule enrobée. En outre, si une telle proportion convient parfaitement pour contrôler la libération du principe actif, en revanche, il est incompatible avec une libération immédiate de celui-ci. Par ailleurs, la proportion importante d'agent d'enrobage réduit d'autant la concentration en principe actif de la formule pharmaceutique finale, conduisant à augmenter le poids de la forme finale, si une teneur élevée en principe actif est requise.

De plus, on observe qu'il est difficile de maintenir une température constante de la matière en fusion, tout d'abord en sortie de buse de pulvérisation, et ensuite dans le lit fluidisé, dans la mesure où ladite température diminue au moment de l'atomisation de la matière d'enrobage, puis au contact de l'air plus froid, arrivant à contre-courant. Une conséquence directe est qu'une partie de la matière lipidique se solidifie avant même d'entrer au contact des particules, réduisant la régularité de l'enrobage et conduisant à la formation d'une poudre fine solide d'agent enrobant. Ces phénomènes expliquent le choix d'une température supérieure de 50° C à la température de fusion de l'agent d'enrobage de sorte qu'il n'ait pas le temps de se solidifier avant son contact avec la particule à enrober et au contraire, parvienne dans un état parfaitement liquide supérieur à son point de fusion. Cependant, cette augmentation de température très au dessus de la température de fusion de l'agent enrobant peut conduire à un phénomène d'agglomération et donc de croissance de la taille des particules.

Un autre inconvénient de cette technique est de ne pouvoir obtenir un enrobage régulier de particules de faible diamètre, inférieur à 200 micromètres, sans conduire à des phénomènes d'agglomération des particules entre elles (granulation).

Enfin, on a constaté que ce procédé ne permettait pas d'enrober des particules thermosensibles, en particulier celles dont la température de fusion est proche de celle de l'agent thermofusible, dans la mesure où l'agent thermofusible arrive au contact de la particule à une température largement supérieure à son point de fusion (environ 50° C plus élevé). En conséquence, on observe un ramollissement trop important de la particule pour permettre son enrobage. C'est ainsi qu'à la connaissance du demandeur, toutes les particules thermosensibles et en particulier tous les principes actifs présentant un faible point de fusion sont enrobés, à froid, exclusivement par des polymères cellulosiques. Le document US-A-4 835 187 décrit par exemple un procédé d'enrobage de particules d'ibuprofène, dont le point de fusion est de 75° C par une solution d'éthylcellulose par technique dite de "spray drying".

Pour pallier les problèmes liés au mouvement des particules par rapport à celui de l'agent d'enrobage et l'enrobage aléatoire qui en résulte, on a proposé de pulvériser la matière thermofusible sur les particules, non pas à contre-courant du flux d'air, mais dans le même sens que ledit flux d'air, c'est-à-dire selon un mouvement vertical ascendant (principe du bottom spray, dont une technique de mise en oeuvre est dénommée WURSTER). Cependant, les résultats ne sont pas satisfaisants notamment lorsqu'il s'agit d'enrober de fines particules. En effet, le mouvement d'air mis en oeuvre provoque une accélération des particules en bloc conduisant à leur agglomération (granulation). Par ailleurs, cette technique ne permet pas de résoudre davantage le problème mis en évidence en top spray, qui est celui de la solidification de la matière lipidique au contact du courant d'air froid.

Dès lors, le premier problème que se propose de résoudre l'invention est de développer un procédé de "hot melt coating", qui puisse être conduit à des températures réduites et mieux contrôlées pour permettre de réduire l'énergie consommée.

Un second problème que se propose de résoudre l'invention est de développer un procédé qui permette d'obtenir un enrobage de matière thermofusible uniforme et régulier de particules solides en mettant en oeuvre une quantité de matière première la plus faible possible en fonction de l'objectif recherché.

Ainsi, par exemple, lorsque la particule solide est un principe actif, l'objectif de l'invention est d'enrober la particule avec le moins de matière possible, que ce soit pour obtenir une libération immédiate ou contrôlée du principe actif.

Un troisième problème que se propose de résoudre l'invention est de développer un procédé d'enrobage qui puisse s'appliquer à des particules de faible taille, en pratique inférieure à 200 micromètres, sans nécessiter de granulation préalable.

Un quatrième problème que se propose de résoudre l'invention est de développer un procédé d'enrobage qui puisse être appliqué à des particules thermosensibles, dont le point de fusion est proche, mais supérieur au point de fusion de l'agent d'enrobage.

Pour ce faire, l'invention propose un procédé d'enrobage de particules solides par au moins un agent thermofusible selon lequel :

- on fluidise les particules solides dans un mouvement d'air ascendant tournant en spirale permettant d'obtenir une répartition individualisée homogène des particules dans le lit d'air, la température du lit d'air étant inférieure à la température de fusion de l'agent thermofusible,
- on pulvérise ensuite sur les particules l'agent thermofusible fondu sous forme de gouttelettes atomisées, lesdites gouttelettes étant réparties dans un cône de pulvérisation contenu dans une zone d'air, dont la température permet de maintenir, tout au long de ladite pulvérisation, une température de l'agent thermofusible sensiblement égale à sa température de fusion, la pulvérisation étant effectuée dans le même sens et tangentiellement au mouvement suivi par les particules solides ;
- enfin, lorsque l'enrobage est terminé, on refroidit les particules enrobées obtenues de manière à solidifier l'agent thermofusible autour des particules.

Ce procédé peut être mis en œuvre au sein d'un appareil du type de celui décrit dans le document US-A-5 282 321 reproduisant tant le mouvement des particules que celui de l'agent d'enrobage décrit précédemment.

En d'autres termes, l'invention consiste à combiner une première étape de fluidisation des particules solides selon un mouvement permettant d'obtenir une individualisation et une répartition des particules parfaitement homogènes à une seconde étape de pulvérisation tangentielle, également ascendante et dans le même sens, dans des conditions telles que l'agent thermofusible proche de sa température de fusion puisse être en contact immédiat avec les particules, réduisant ainsi tout risque de refroidissement rapide et donc de solidification prématurée de l'agent thermofusible. Ce procédé permet non seulement d'obtenir un enrobage uniforme, mais également de travailler à des températures proches de la température de fusion de l'agent thermofusible.

En outre, le maintien de la température de l'agent thermofusible proche de son point de fusion tout au long de la pulvérisation permet d'enrober des particules thermosensibles, dont le point de fusion est proche, mais supérieur au point de fusion de l'agent enrobant. En effet, l'agent enrobant arrive au contact de la particule à l'état ramolli, correspondant à son point de fusion, et non à l'état liquide, correspondant à une température supérieure, de sorte qu'il n'est pas suffisamment chaud pour modifier l'état physique de la particule.

En outre, le mouvement spécifique des particules au sein du lit d'air et la pulvérisation effectué selon un mouvement similaire, permet d'enrober des particules

individualisées de faible diamètre, inférieur à 200 micromètres, avantageusement entre 30 et 180 micromètres. Bien entendu, la taille des particules inférieure à 200 micromètres n'est pas un facteur limitant à la réalisation du procédé, celui-ci pouvant être mis en œuvre pour des tailles de particules supérieures. Par ailleurs, il convient de mentionner
5 que le diamètre indiqué correspond au diamètre moyen d'une population de particules.

Pour diminuer l'importance du ramollissement de la particule au contact de l'agent thermofusible en fusion, la température du lit d'air est avantageusement choisie de sorte à maintenir la particule solide et son environnement à une température en dessous de la
10 température de fusion de l'agent thermofusible, avantageusement d'une valeur voisine de 20° C inférieure à la température de fusion de l'agent thermofusible. Bien entendu, la température de l'air peut varier de quelques degrés tout au long du procédé notamment lorsque l'agent thermofusible entre en contact avec les particules solides.

15 Pour maintenir à sa température de fusion l'agent thermofusible tout au long de l'étape de pulvérisation, la température de la zone d'air entourant le cône de pulvérisation dans lequel sont maintenues les gouttelettes atomisées est avantageusement choisie entre + ou - 5° C par rapport à la température de fusion de l'agent thermofusible.

20 Selon une autre caractéristique du procédé de l'invention, la pression d'air d'atomisation de l'agent thermofusible est préalablement fixée entre 0,3 bar et 5 bars, avantageusement entre 1 et 2 bars. Bien entendu, l'homme du métier adaptera la pression d'atomisation en fonction de la nature et des caractéristiques rhéologiques de l'enrobage à pulvériser.

25

Par ailleurs, la température de l'air d'atomisation de l'agent thermofusible est au maximum de 10° C supérieure à la température de fusion dudit agent.

Selon une autre caractéristique, la pression de la zone d'air entourant le cône
30 contenant les gouttelettes atomisées est de préférence inférieure à 1,5 bar, avantageusement égale à 0,5 bar.

Par ailleurs et selon une autre caractéristique, le débit de pulvérisation de l'agent thermofusible est compris entre 5 et 500 g/minute. Là encore, l'homme du métier réglera
35 le débit en fonction de la nature et des caractéristiques rhéologiques de l'agent d'enrobage, ainsi qu'en fonction de la masse des particules à enrober et de leur taille.

Ainsi, par exemple, pour une masse à enrober de 2 000 g, dont la taille des particules constitutives est comprise entre 30 et 180 micromètres, le débit de pulvérisation sera avantageusement choisi entre 5 et 50 g/minute.

- 5 Un autre avantage de l'invention est de réduire la proportion de l'agent d'enrobage et donc le coût de la composition dans la mesure où la répartition homogène des particules dans le lit fluidisé combiné à la maîtrise de la température de l'agent d'enrobage conduit à obtenir un enrobage régulier.
- 10 En pratique, l'enrobage représente de 1 à 25 % en poids de la particule enrobée en fonction de l'objectif recherché. Ainsi, l'enrobage représente entre 5 et 8 %, lorsqu'il a pour objectif de masquer le goût d'un principe actif, et 10 à 20 %, lorsqu'il a pour objectif de prolonger la libération d'un principe actif.
- 15 Bien entendu, le procédé de l'invention concerne n'importe quel type de particules solides destinées à être enrobées.

- Cependant et dans une forme de réalisation avantageuse, la particule solide est un principe actif choisi dans le groupe comprenant : hydrochlorothiazide, acetazolamide,
- 20 acide acetylsalicylique, allopurinol, alprenolol, amiloride, antiarhythmique, antibiotique, antidiabétique, antiépilectique, anticoagulants, antimycotique, atenolol, bendroflumethiazide, benzbromarone, benzthiazide, bétaméthasone, et leurs esters, bronchodilatateur, buphenine, bupranolol, chlordiazepoxide, chloroquine, chlorothiazide, chlorpromazine, chlortalidone, clenbuterol, clomipramine, clonidine, co-dergocrine,
 - 25 cortisone, et leurs esters, dexaméthasone, et leurs esters, dextropropoxyphène, diazepam, diazoxide, diclofenac, diclofenamide, digitalisglycoside, dihydralazine, dihydroergotamine, diltiazem, , sels métalliques, ergotamine, acide ethacrynique, éthinylestradiol, éthoxzolamide, fénotérol, fludrocortinone, et leurs esters, fluphenazine, furorosemide, gallopamil, guanethidine, hormone, hydrocortisone, et leurs esters,
 - 30 hydroflumethiazide, immunosuppresseur, ibuprofène, imipranine, indométhacine, levodopa, sel de lithium, sel de magnésium, acétate de médroxyprogestérone, ménadione, méthaqualone, 8-méthoxypsoralen, méthylclothiazide, méthyldopa, méthylprednisolone, méthylestostérone, méthylthiouracil, méthylxanthine, métipranodol, molsidomine, morphine, naproxène, nicergoline, nifédipine, norfénéfrine, oxyphenbutazone, papavérine,
 - 35 parmathasone, et leurs esters, pentobarbital, perphenazine, phénobarbital, phénylbutazone, phytoménadione, pirenzepine, polythiazide, prazosine, prednisolone, et leurs esters, prednisone, et leurs esters, probenecid, propranolol, propylthiouracil, rescinnamine, réserpine, secbutabarbital, sécobarbital, spironolactone, sulfasalazine, sulfonamide, thioridazine, triamcinolone, et leurs esters, triamteren, trichlormethiazide, trifluoperazine,

trifluopromazine, tuberculostatique, vérapamil, virustatique, zytostatique, bromocriptine, bromopride, carbidopa, carbocromen, quinine, chlorprothixène, cimétidine, clofibrate, cyclizine, désipramine, disulfiram, dompéridone, doxepine, fenbufen, acide flufénamine, flunarizine, gemfibrocil, halopéridol, kétoprofène, labétalol, lorazepam, acide
5 méfénamine, melpérone, métoclopramide, nortriptyline, noscapine, oxprenolol, oxymétholone, pentazocine, péthidine, stanozolol, sulindac, sulpiride, tiotixène, cette liste étant non limitative.

Par ailleurs et comme déjà dit, on désigne par l'expression « agent thermofusible »,
10 une matière première susceptible de passer de l'état solide à l'état liquide en passant par un ramollissement sous l'effet de la température.

Dans une forme de réalisation avantageuse du procédé, l'agent thermofusible est un lipide, c'est-à-dire une matière première à base d'acides gras libres et/ou d'esters d'acides
15 gras, de préférence comprenant au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras.

Selon une première forme de réalisation, le lipide est un ester d'acide béhénique et d'alcool commercialisé par le demandeur sous la marque COMPRITOL[®]. La température
20 de fusion du COMPRITOL[®] varie entre 69 et 74° C et permet d'enrober des particules thermosensibles de point de fusion proche, mais supérieur, par exemple l'ibuprofène dont le point de fusion est égal à 75° C.

Dans une seconde forme de réalisation, l'agent lipidique est un ester d'acide
25 palmitostéarique et d'alcool, commercialisé sous la marque PRECIROL ATO 5[®] et dont le point de fusion varie entre 53 et 57° C.

Bien entendu, l'invention concerne la particule solide enrobée susceptible d'être obtenue par le procédé décrit ci-avant.

30

L'invention a également pour objet une particule solide enrobée par un agent d'enrobage comprenant au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras. Cette particule se caractérise en ce que sa taille avant enrobage est inférieure à 200 micromètres et en ce que l'enrobage représente entre 1 et 25% en poids de la particule
35 enrobée.

Dans une forme de réalisation avantageuse, l'enrobage représente de 2 à 8 % en poids de la particule enrobée.

Selon une autre caractéristique, la particule est thermosensible et présente un point de fusion proche, mais supérieur à celui de l'agent thermofusible.

- 5 Selon un mode de réalisation particulier, la particule est un principe actif choisi dans le groupe des principes actifs précédemment cités.

L'enrobage est de nature lipidique et choisi préférentiellement dans le groupe comprenant les esters d'acide palmitostéarique et d'alcool et les esters d'acide béhénique
10 et d'alcool.

L'invention concerne également toute composition intégrant les particules enrobées ci-avant décrites.

- 15 Dans un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une particule d'ibuprofène enrobée par un agent d'enrobage qui se caractérise en ce que la taille de la particule non enrobée est inférieure à 200 micromètres et en ce que l'agent d'enrobage comprend au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras et représente entre 1 et 25 % en poids de la particule enrobée, avantageusement entre 2 et 8 %.

20

Bien entendu et de même que précédemment le diamètre des particules défini ci-avant correspond à un diamètre moyen d'une population de particules donnée.

- 25 Dans une forme de réalisation avantageuse, l'agent d'enrobage est choisi dans le groupe comprenant les esters d'acide palmitostéarique et d'alcool et les esters d'acide béhénique et d'alcool.

Bien entendu, les particules enrobées peuvent être intégrées directement dans des sachets, gélules ou incorporées dans des comprimés, sans que cette liste soit limitative.

30

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation ci-après à l'appui des figures annexées selon lesquelles :

- la figure 1 est une représentation de la distribution des particules d'ibuprofène enrobées et non enrobées ;
- 35 - la figure 2 est une représentation de la distribution des particules sphériques de résines échangeuses d'ions (REI) non enrobées (poudre A) et enrobées (poudre B) au moyen d'un histogramme de distribution (2a) et d'une courbe de distribution cumulée (2b).

EXEMPLE 1 : IBUPROFENE ENROBE

Dans cet exemple, on enrobe 2 000 g d'ibuprofène dont le diamètre moyen des
 5 particules est égal à 176 micromètres par 146 g de PRECIROL ATO 5[®]. L'enrobage
 représentant donc 7 % en poids du poids total de la particule enrobée. On rappelle que la
 température de fusion du PRECIROL ATO 5[®] est comprise entre 52 et 57° C alors que la
 température de fusion de l'ibuprofène est égale à 75° C.

10 Le procédé est mis en oeuvre dans un appareil dénommé KUGELCOATER [®]
 commercialisé par la société HUTTLIN. Le modèle de KUGELCOATER [®] utilisé est le
 UNILAB-05.

Dans cet exemple, les caractéristiques mises en oeuvre tout au long du procédé sont
 15 représentées dans le tableau ci-après.

Durée (mn)	Débit d'air (Nm ³ /h)	Temp. lit d'air (°C)	Temp. Particules (°C)	débit de pulvérisa- tion (g/mn)	Pression atomisa- tion ± 0,1 (bar)	Pression zone d'air entourant le cône de pulvérisa- tion (bar)	Temp. Air d'atomi- sation (°C)	Temp. zone d'air entourant le cône de pulvérisa- tion (°C)
1	158	35,0	36,0	6	1,0	0,5	60	50
4	161	34,6	38,4	6	1,0	0,5	60	50
10	171	35,0	39,7	6	1,0	0,5	60	50
15	168	35,3	40,1	6	1,0	0,5	60	50
23	166	35,3	40,1	6	1,0	0,4	60	50
32	142	22,0	33,2	6	0,4	0,4	60	50
41	145	19,7	30,5	6	0,4	0,4	60	50

20 Comme le montre le tableau, on diminue la pression d'atomisation à partir de la 32^e
 minute pour permettre le refroidissement.

Sur la figure 1, on a représenté la répartition des particules avant et après enrobage.
 Comme le montre cette figure, l'ensemble des particules enrobées présente la même
 25 distribution que celle des particules non enrobées, montrant non seulement que les

particules ont été régulièrement enrobées mais également que la quantité d'enrobage est moindre. Ainsi, on observe que le diamètre moyen des particules avant enrobage est égal à 176 micromètres, alors que le diamètre moyen des particules enrobées est égal à 180 micromètres.

5

On constate ainsi que le procédé permet d'enrober à chaud des particules dont le point de fusion est proche de celui de l'agent d'enrobage.

10 **EXEMPLE 2 : RESINE ECHANGEUSE D'IONS (REI) ENROBEE**

Dans cet exemple, on enrobe 2 000 g de REI, dont le diamètre moyen des particules est égal à 60 micromètres par 350 g de COMPRITOL®. L'enrobage représente donc 17,5% en poids du poids total de la particule enrobée.

15

Le procédé est mis en oeuvre dans un appareil identique à celui précédemment utilisé.

Dans cet exemple, les caractéristiques mises en oeuvre tout au long du procédé sont
20 représentées dans le tableau ci-après.

Durée (mn)	débit d'air (Nm ³ /h)	Temp. lit d'air (°C)	Temp. Particules (°C)	débit de pulvérisa- tion (g/mn)	Pression atomisa- tion ± 0,1 (bar)	Pression zone d'air entourant le cône de pulvérisa- tion (bar)	Temp. Air d'atomi- sation (°C)	Temp. zone d'air entourant le cône de pulvérisa- tion (°C)
3	157	64,8	56,5	23	1,6	1,03	72	60
20	190	45,0	56,8	11	1,6	1,05	72	60
35	178	45,1	55,8	11	1,58	1,03	72	60
48	167	43,0	50,9	11	1,58	1,03	72	60

25

Sur la figure 2, on a représenté la répartition des particules avant et après enrobage.

Comme le montre cette figure, l'ensemble des particules enrobées présente la même distribution que celles des particules non enrobées, montrant non seulement que les particules ont été régulièrement enrobées, mais également que la quantité d'enrobage est moindre. Ainsi, on observe que le diamètre moyen des particules avant enrobage est égal 5 à 60 micromètres, alors que le diamètre moyen des particules enrobées est égal à 75 micromètres.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortent bien de la description. On notera en particulier la possibilité d'enrober des particules thermosensibles, dont la 10 température de fusion est proche de celle de l'agent enrobant, ce qui n'était pas possible avec les techniques existantes. La technique décrite permet en outre de diminuer l'énergie nécessaire au procédé. Par ailleurs, le procédé permet d'enrober de façon régulière des particules de diamètre faible, inférieur à 200 micromètres, ce qui n'était pas possible avec les quantités décrites d'agent enrobant par d'autres techniques.

REVENDEICATIONS

1/ Procédé d'enrobage de particules solides par au moins un agent thermofusible selon lequel :

- 5 • on fluidise les particules solides dans un mouvement d'air ascendant tournant en spirale permettant d'obtenir une répartition individualisée homogène des particules dans le lit d'air, la température du lit d'air étant inférieure à la température de fusion de l'agent thermofusible,
- 10 • on pulvérise ensuite sur les particules l'agent thermofusible fondu sous forme de gouttelettes atomisées, lesdites gouttelettes étant réparties dans un cône de pulvérisation contenu dans une zone d'air, dont la température permet de maintenir, tout au long de ladite pulvérisation, une température de l'agent thermofusible sensiblement égale à sa température de fusion, la pulvérisation étant effectuée dans le même sens et tangentielllement au mouvement suivi par
- 15 les particules solides ;
- enfin, lorsque l'enrobage est terminé, on refroidit les particules enrobées obtenues de manière à solidifier l'agent thermofusible autour des particules.

2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la particule solide est
20 thermosensible et présente un point de fusion proche, mais supérieure à celui de l'agent thermofusible.

3/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le diamètre des particules solides est inférieur à 200 micromètres, avantageusement compris entre 30 et 180
25 micromètres.

4/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température du lit d'air est choisie de sorte à maintenir la particule solide à une température en dessous de la température de fusion de l'agent thermofusible, avantageusement d'une valeur voisine de
30 20° C inférieure à la température de fusion de l'agent thermofusible.

5/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'air d'atomisation de l'agent thermofusible est préalablement fixée entre 0,3 bar et 5 bars, avantageusement entre 1 et 2 bars.

35

6/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température de la zone d'air entourant le cône de pulvérisation dans lequel sont maintenues les gouttelettes atomisées est avantageusement choisie entre + ou - 5° C par rapport à la température de fusion de l'agent thermofusible.

7/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression de la zone d'air entourant le cône de pulvérisation contenant les gouttelettes atomisées est inférieure à 1,5 bar, avantageusement égale à 0,5 bar.

5

8/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température de l'air d'atomisation de l'agent thermofusible est au maximum de 10° C supérieure à la température de fusion dudit agent.

10 9/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le débit de pulvérisation de l'agent thermofusible est compris entre 5 et 50 g/minute.

10/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'enrobage représente de 1 à 25 % en poids, en fonction de l'objectif recherché.

15

11/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la particule solide est un principe actif choisi dans le groupe comprenant : hydrochlorothiazide, acetazolamide, acide acetylsalicylique, allopurinol, alprenolol, amiloride, antiarhythmique, antibiotique, antidiabétique, antiépilectique, anticoagulants, antimycotique, atenolol, bendroflumethiazide, benzbromarone, benzthiazide, bétaméthasone, et leurs esters, bronchodilatateur, buphenine, bupranolol, chlordiazepoxide, chloroquine, chlorothiazide, chlorpromazine, chlortalidone, clenbuterol, clomipramine, clonidine, co-dergocrine, cortisone, et leurs esters, dexaméthasone, et leurs esters, dextropropoxyphène, diazepam, diazoxide, diclofenac, diclofenamide, digitalisglycoside, dihydralazine, dihydroergotamine, diltiazem, , sels métalliques, ergotamine, acide ethacrynique, éthinylestrodiol, éthoxzolamide, fénotérol, fludrocortinone, et leurs esters, fluphenazine, furorosemidc, gallopamil, guanethidine, hormone, hydrocortisone, et leurs esters, hydroflumethiazide, immunosuppresseur, ibuprofène, imipranine, indométhacine, levodopa, sel de lithium, sel de magnésium, acétate de médroxyprogestérone, ménadione, méthaqualone, 8-méthoxypsoralen, méthylclothiazide, méthyldopa, méthylprednisolone, méthylestostérone, méthylthiouracil, méthylxanthine, métipranodol, molsidomine, morphine, naproxène, nicergoline, nifédipine, norfénéfrine, oxyphenbutazone, papavérine, parmathasone, et leurs esters, pentobarbital, perphenazine, phénobarbital, phénylbutazone, phytoménadione, pirenzepine, polythiazide, prazosine, prednisolone, et leurs esters, prednisone, et leurs esters, probenecid, propranolol, propylthiouracil, rescinnamine, réserpine, secbutabarbital, sécobarbital, spironolactone, sulfasalazine, sulfonamide, thioridazine, triamcinolone, et leurs esters, triamteren, trichlormethiazide, trifluoperazine, trifluopromazine, tuberculostatique, vérapamil, virustatique, zytostatique, bromocriptine, bromopride, carbidopa, carbocromen, quinine, chlorprothixène, cimétidine, clofibrate,

cyclizine, désipramine, disulfiram, dompéridone, doxepine, fenbufen, acide flufénamine, flunarizine, gemfibrocil, halopéridol, kétoprofène, labétalol, lorazepam, acide méfénamine, melpérone, métoclopramide, nortriptyline, noscapine, oxprenolol, oxymétholone, pentazocine, péthidine, stanazolol, sulindac, sulpiride, tiotixène.

5

12/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent thermofusible est un lipide à base d'acides gras libres et/ou d'esters d'acides gras.

13/ Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le lipide comprend au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras.

14/ Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le lipide est choisi dans le groupe comprenant les esters d'acide palmitostéarique et d'alcool et les esters d'acide béhénique et d'alcool.

15

15/ Particule solide enrobée susceptible d'être obtenue par le procédé objet de la revendication 1.

16/ Particule solide enrobée par un agent d'enrobage comprenant au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras, caractérisée en ce que la taille de la particule avant enrobage est inférieure à 200 micromètres et en ce que l'enrobage représente entre 1 et 25 % en poids de la particule enrobée.

17/ Particule selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'enrobage représente de 2 à 8 % en poids de la particule enrobée.

18/ Particule selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est thermosensible et présente un point de fusion proche, mais supérieur à celui de l'agent thermofusible.

19/ Particule selon la revendication 16, caractérisée en ce que la particule est un principe actif choisi dans le groupe comprenant : hydrochlorothiazide, acetazolamide, acide acétylsalicylique, allopurinol, alprenolol, amiloride, antiarhythmique, antibiotique, antidiabétique, antiépileptique, anticoagulants, antimycotique, atenolol, bendroflumethiazide, benzbromarone, benzthiazide, bétaméthasone, et leurs esters, bronchodilatateur, buphenine, bupranolol, chlordiazepoxide, chloroquine, chlorothiazide, chlorpromazine, chlortalidone, clenbuterol, clomipramine, clonidine, co-dergocrine, cortisone, et leurs esters, dexaméthasone, et leurs esters, dextropropoxyphène, diazepam, diazoxide, diclofenac, diclofenamide, digitalisglycoside, dihydralazine, dihydroergotamine, diltiazem, , sels métalliques, ergotamine, acide ethacrynique,

éthinyloestradiol, éthoxzolamide, fénoférol, fludrocortinone, et leurs esters, fluphenazine, furorosemide, gallopamil, guanethidine, hormone, hydrocortisone, et leurs esters, hydroflumethiazide, immunosuppresseur, ibuprofène, imipranine, indométhacine, levodopa, sel de lithium, sel de magnésium, acétate de médroxyprogestérone, ménadione, méthaqualone, 8-méthoxypsoralen, méthylclothiazide, méthyldopa, méthylprednisolone, méthylestostérone, méthylthiouracil, méthylxanthine, mêtipranodol, molsidomine, morphine, naproxène, nicergoline, nifédipine, norfénéfrine, oxyphenbutazone, papavérine, parmathasone, et leurs esters, pentobarbital, perphenazine, phénobarbital, phénylbutazone, phytoménadione, pirenzepine, polythiazide, prazosine, prednisolone, et leurs esters, prednisone, et leurs esters, probenecid, propranolol, propylthiouracil, rescinnamine, réserpine, secbutabarbital, sécobarbital, spironolactone, sulfasalazine, sulfonamide, thioridazine, triamcinolone, et leurs esters, triamteren, trichlorméthiazide, trifluoperazine, trifluopromazine, tuberculostatique, vérapamil, virustatique, zytostatique, bromocriptine, bromopride, carbidopa, carbocromen, quinine, chlorprothixène, cimétidine, clofibrate, cyclizine, désipramine, disulfiram, dompéridone, doxépine, fenbufen, acide flufénamine, flunarizine, gemfibrocil, halopéridol, kétoprofène, labétalol, lorazepam, acide méfénamine, melpérone, métoclopramide, nortriptyline, noscapine, oxprenolol, oxymétholone, pentazocine, péthidine, stanozolol, sulindac, sulpiride, tiotixène.

20 20/ Particule selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras est choisi dans le groupe comprenant les esters d'acide palmitostéarique et d'alcool et les esters d'acide béhénique et d'alcool.

21/ Composition intégrant les particules enrobées objets de la revendication 16.

25

22/ Particule d'ibuprofène enrobée par un agent d'enrobage, caractérisée en ce que la taille de la particule non enrobée est inférieure à 200 micromètres et en ce que l'agent d'enrobage comprend au moins un ester partiel d'alcool avec au moins un acide gras et représente entre 1 et 25 % en poids de la particule enrobée, avantageusement entre 2 et 30 8%.

23/ Particule selon la revendication 22, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est choisi dans le groupe comprenant les esters d'acide palmitostéarique et d'alcool et les esters d'acide béhénique et d'alcool.

35

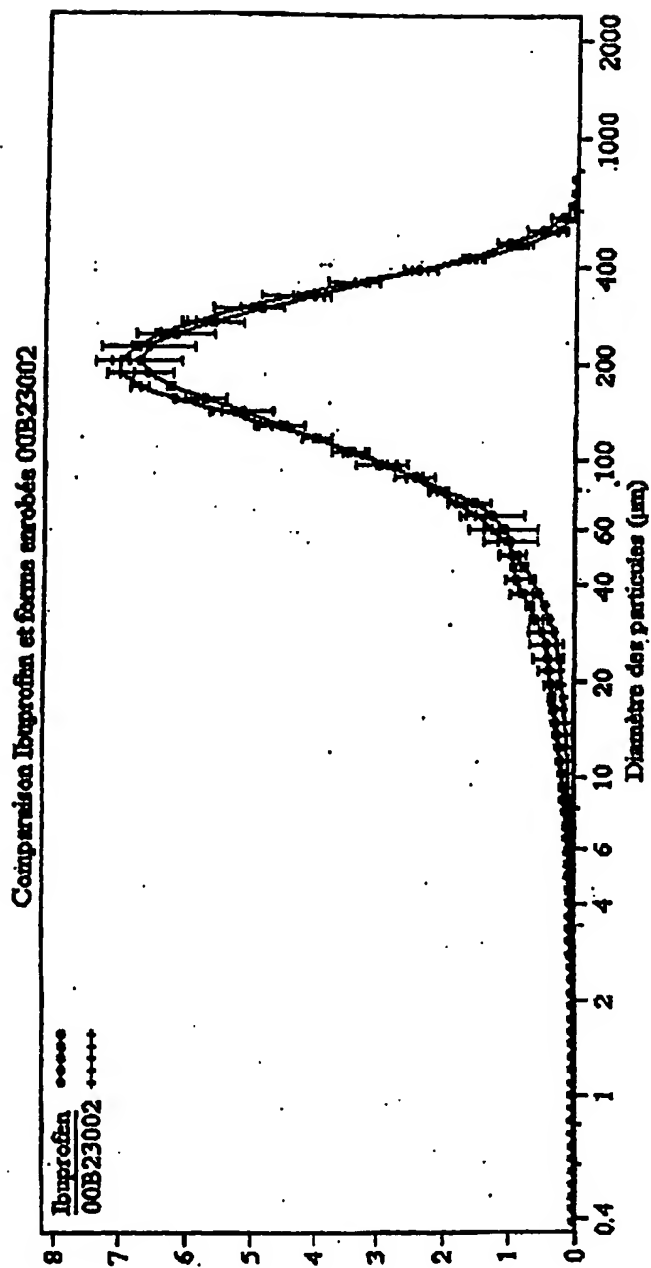


Fig. 1

2/3

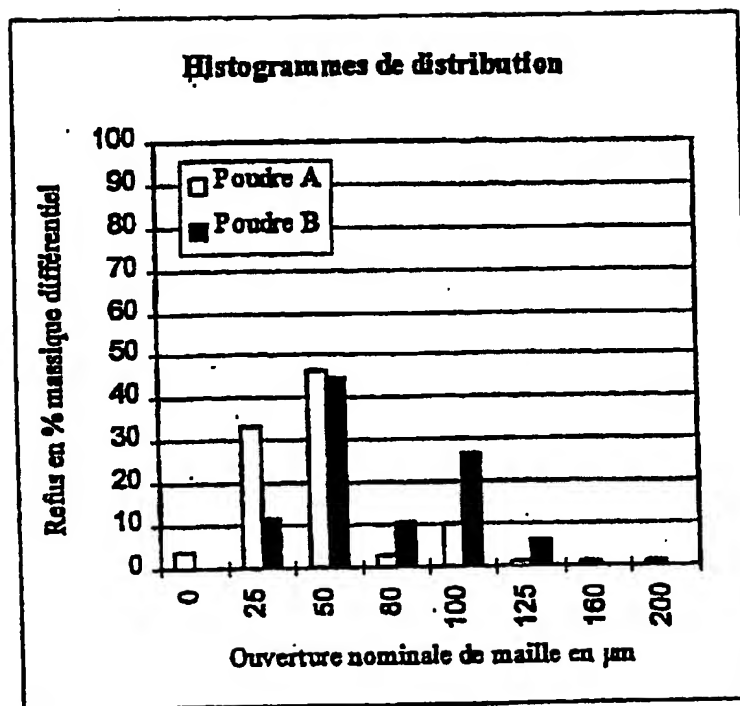


Fig. 2a

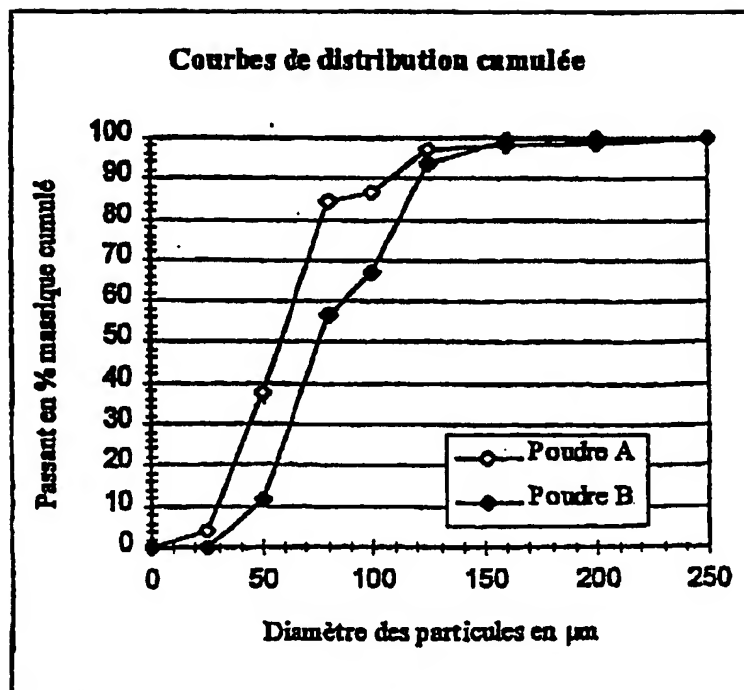


Fig. 2b



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2811912

N° d'enregistrement
national

FA 590879
FR 0009584

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	A. FAHAM; ET AL.: "Hot melt coating technology: influence of Compritol 888 Ato and granule size on chloroquine release" DIE PHARMAZIE, vol. 55, juin 2000 (2000-06), pages 444-448, XP000932193	1-21	B01J2/02 B01J2/16 A61K9/56 A61K31/192
Y	* le document en entier *	22,23	
Y	US 5 891 476 A (JOE P. REO; ET AL.) 6 avril 1999 (1999-04-06) * revendications 1,5 * * exemple 1 *	22,23	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 avril 2001		Ventura Amat, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : thèse ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	